

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 PARIS

①① N° de publication : **2.154.449**  
 (A n'utiliser que pour  
 le classement et les  
 commandes de reproduction.)

②① N° d'enregistrement national : **72.31080**  
 (A utiliser pour les paiements d'annuités,  
 les demandes de copies officielles et toutes  
 autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①③ **DEMANDE  
 DE BREVET D'INVENTION**

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②② Date de dépôt..... 1er septembre 1972, à 15 h 18 mn.  
 ④① Date de la mise à la disposition du  
 public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 19 du 11-5-1973.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 d 57/00.

⑦① Déposant : Société dite : PFIZER CORPORATION, résidant au Panama.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.

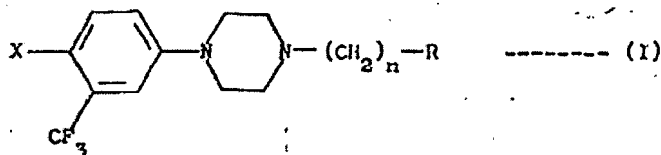
⑤④ Nouvelles 1-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-4- [amido cyclique)-alkyl] -pipérazines et composition  
 pharmaceutique les contenant.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : Demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne le 4 septembre  
 1971, n. 41.322/1971 et le 3 mai 1972, n. 20.536/1972 au nom de Pfizer Limited.

La présente invention concerne des composés doués de propriétés anorectiques et elle a trait, en particulier, à une classe de nouvelles 1-(3-trifluoro-méthyl-phényl)-4-  
 5 [(amido cyclique)-alkyl]-pipérazines, qui sont douées de propriétés anorectiques, ayant une bonne durée d'action et exerçant peu ou pas d'activité sur le système nerveux central ou le système cardio-vasculaire, et qui ont peu tendance à provoquer une accoutumance. Ces composés sont donc particulièrement intéressants à utiliser pour combattre la tendance  
 10 à l'obésité par réduction de l'appétit chez des êtres humains.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale :



(dans laquelle :

R représente un groupe succinimido, glutarimido,  
 15 2,4-dioxo-1 (ou 3)-imidazolidinyle ou 2,4-dioxo-1 (ou 3)-hexahydropyrimidinyle, ces deux derniers groupes étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote de la fonction imino avec un groupe méthyle ou éthyle ;

X représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore  
 20 ou de brome ; et

n est égal à 2 ou 3),

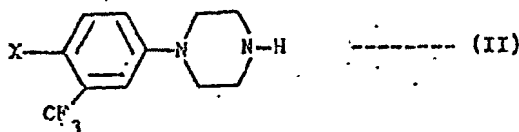
ces composés se présentant également sous la forme de leurs sels d'addition d'acides non toxiques.

Les sels d'addition d'acides non toxiques des composés  
 25 de l'invention peuvent être préparés à partir d'acides qui forment des sels d'addition contenant des anions non toxiques, par exemple chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate ou

bisulfate, phosphate ou phosphate acide, acétate, maléate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, saccharate et p-toluène-sulfonate.

Les composés de l'invention peuvent être préparés de  
5 diverses façons :

(1) On fait réagir une 1-arylpipérazine de formule :



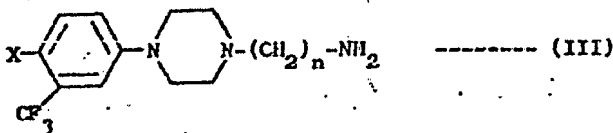
avec un halogénure d'alkyle à substituant omega-R, de formule  
hal-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R, dans laquelle hal représente un atome d'halo-  
gène, de préférence un atome de chlore ou de brome, par chauf-  
10 fage dans un solvant organique inerte anhydre, par exemple le  
diméthylformamide anhydre, en présence d'une base, par exemple  
le carbonate de potassium. Lorsque l'halogénure d'alkyle à  
substituant omega-R est le chlorure ou le bromure, la présence  
d'un iodure de métal alcalin, par exemple l'iodure de potas-  
15 sium, est avantageuse.

Le produit peut être isolé sous la forme de la base  
libre par addition d'eau au mélange réactionnel refroidi, extrac-  
tion avec un solvant organique convenable, par exemple l'éther  
diéthylique, puis évaporation à sec sous vide de la solution  
20 organique préalablement lavée, ou bien, à titre de variante,  
par évaporation à sec sous vide du mélange réactionnel,  
extraction avec un solvant organique convenable, par exemple  
l'éther diéthylique, séparation du résidu non dissous de  
la solution par filtration, lavage du filtrat avec de l'eau  
25 et évaporation à sec sous vide de la solution organique.

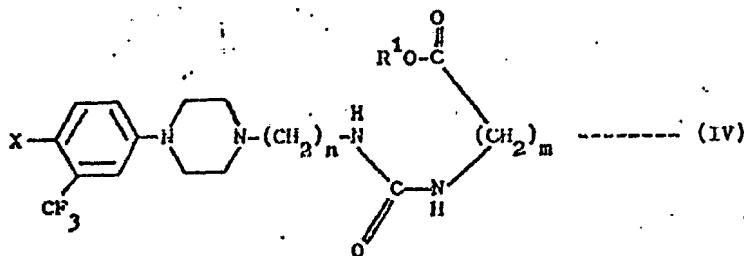
Une purification du produit brut peut ensuite être effectuée de  
la manière usuelle par recristallisation dans un solvant con-

venable, par exemple l'éther de pétrole, pour former la base libre, ou par formation du sel d'addition d'acide, par exemple le chlorhydrate, par addition de l'acide approprié dans un solvant convenable tel que l'éther diéthylique, à la solution de la base brute, par exemple dans l'éther diéthylique, puis  
 5 séparation par filtration et recristallisation du précipité dans un solvant convenable tel que le méthanol pour produire le sel d'addition d'acide pur.

(2) Pour préparer les composés de l'invention dans la  
 10 formule (I) desquels R représente le groupe 2,4-dioxo-3-imidazolidinyle ou 2,4-dioxo-3-hexahydropyrimidinyle, on fait réagir une omega-(4-aryl-1-pipérazinyl)-alkylamine de formule :



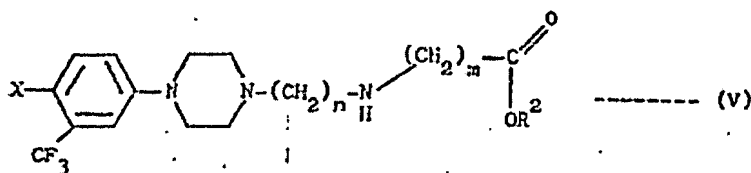
avec un isocyanato-acétate ou un  $\beta$ -isocyanatopropionate alky-  
 lique inférieur, le groupe alkyle inférieur étant de préférence  
 15 méthyle ou un groupe éthyle, par chauffage dans un solvant organique convenable inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple le benzène, pour produire un composé de formule :



dans laquelle  $R^1$  représente le groupe alkyle inférieur et

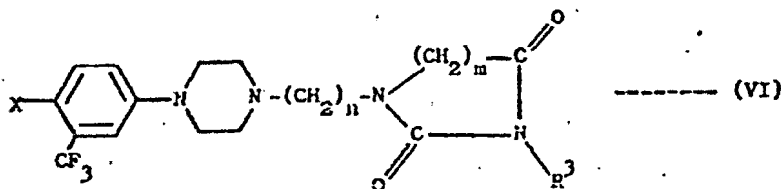
- $m$  est égal à 1 ou 2. Le produit de formule (IV) peut être isolé par évaporation du mélange réactionnel sous vide et purifié par recristallisation du résidu solide, formé le cas échéant à partir d'un résidu gommeux par trituration par exemple dans
- 5 l'éther de pétrole, et séparation par décantation, du solvant convenable, qui est, par exemple, une solution aqueuse de méthanol. Une cyclisation par élimination de l'alcool  $R^1OH$  pour former le composé de l'invention est ensuite effectuée par chauffage du composé de formule IV, par exemple en utilisant
- 10 comme source de chaleur un bain d'huile réglé à une température d'environ  $200^{\circ}C$  pendant plusieurs heures, et la masse solide résultante est ensuite refroidie et purifiée par recristallisation dans un solvant convenable tel qu'un mélange de benzène et d'éther de pétrole, et transformé, le cas échéant,
- 15 en sel d'addition d'acide par des moyens classiques, comme décrit dans le procédé (1), ce sel étant purifié par recristallisation, par exemple dans le méthanol.

- (3) Pour préparer des composés de l'invention dans la formule (I) desquels R représente un groupe 2,4-dioxo-3-
- 20 méthyl-(ou éthyl)-1-imidazolidinyle ou 2,4-dioxo-3-méthyl-(ou éthyl)-1-hexahydropyrimidinyle, on fait réagir une amine de formule (III) avec un halogénacétate alkylique inférieur  $hal-CH_2COOR^2$ , ou un  $\beta$ -halogénopropionate  $hal-CH_2CH_2COOR^2$ , dont le groupe alkyle inférieur  $R^2$  et l'atome d'halogène
- 25  $hal$  sont de préférence un groupe méthyle ou éthyle et respectivement un atome de chlore ou de brome, dans un solvant organique convenable inerte vis-à-vis du milieu réactionnel, par exemple le benzène, en présence d'une base telle que la triéthylamine, à la température ambiante, sous agitation
- 30 pendant plusieurs heures. Le produit obtenu, qui est un composé de formule :



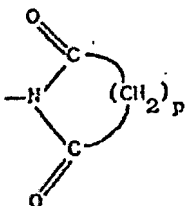
- (dans laquelle  $R^2$  est le groupe alkyle inférieur et  $m$  est égal à 1 ou 2), peut être isolé par addition d'eau au mélange réactionnel, alcalinisation, par exemple avec une solution d'hydroxyde de sodium, séparation de la phase organique, 5 extraction de la solution aqueuse avec un solvant frais, par exemple du benzène, rassemblement des solutions organiques obtenues, puis évaporation à sec sous vide. La base libre brute obtenue peut ensuite être utilisée directement dans l'étape finale de la synthèse, ou elle peut être préala- 10 blement purifiée par recristallisation dans un solvant convenable.

- La base brute obtenue comme produit dans l'étape précédente, répondant à la formule (V), est ensuite amenée à réagir avec l'isocyanate de méthyle (ou d'éthyle)  $R^3NCO$ , dans 15 un solvant organique convenable, inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple le diméthylformamide, à une température élevée, pour produire un composé de formule :

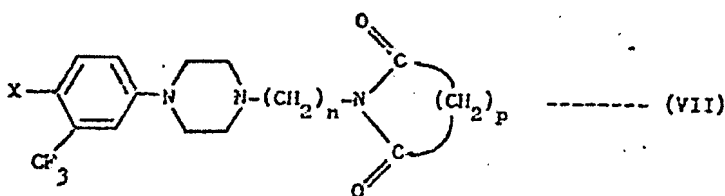


que l'on peut isoler par évaporation sous vide et purifier comme dans le procédé (1).

- 20 (4) Pour préparer des composés de l'invention dans la formule (I) desquels R représente un groupe succinimido ou glutarimido, c'est-à-dire un groupe de formule :

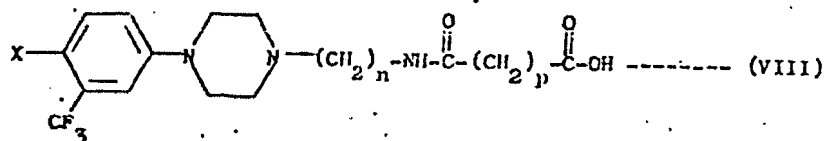


- (dans laquelle  $p$  est égal à 2 ou 3), on fait réagir une amine de formule (III) avec l'anhydride succinique ( $p = 2$ ) ou l'anhydride glutarique ( $p = 3$ ), soit en solution dans un solvant organique anhydre inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple de la pyridine anhydre, à une température élevée, soit en l'absence d'un solvant à une température élevée, par exemple à environ  $200^{\circ}\text{C}$ , en utilisant un bain d'huile comme source de chauffage, pour effectuer l'élimination de l'eau entre les corps réactionnels avec production du composé de l'invention, de formule :



- Le produit peut être isolé et purifié par élimination initiale du solvant éventuel par évaporation sous vide, et, dans les deux cas, par recristallisation du résidu de réaction. Le cas échéant, on peut ensuite préparer un sel d'addition d'acide et le purifier de la manière classique.

On peut former un sous-produit de la réaction, à savoir l'hémi-amide succinique ou glutarique correspondant de formule :



dont on peut déceler la présence à l'examen du spectre d'absorption infrarouge du produit réactionnel brut, et, dans ce cas, on peut transformer ce composé en produit désiré de formule (VII) par chauffage à l'ébullition dans de l'anhydride acétique, après quoi le solvant est chassé par évaporation sous vide et le résidu est purifié comme indiqué ci-dessus.

Le composé de formule (III), utilisé comme matière première dans les procédés (2) à (4), et dans lequel X est un atome d'hydrogène et  $n$  est égal à 2, a été décrit dans le premier certificat d'addition N° 93 884 au brevet français N° 1 537 901. Ce composé particulier ainsi que d'autres composés de formule (III), dans laquelle X et  $n$  ont les définitions données ci-dessus, peuvent être préparés au moyen du procédé décrit dans le présent mémoire ou de procédés analogues, par réaction de la 1-(3-trifluorométhylphényl)-piperazine ou du composé halogéné approprié, avec le chloracétonitrile, puis réduction du produit.

A titre de variante, on peut faire réagir la 1-(3-trifluorométhylphényl)piperazine ou son dérivé halogéné avec le chloracétamide ou le  $\beta$ -chloropropionamide, au reflux dans un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple l'éthanol, et en présence d'une base, par exemple la triéthylamine, et le produit isolé est réduit en 1-aryl-4-(omega-amino-alkyl)piperazine désirée de formule (III) par l'utilisation, par exemple, de dihydrobis[2-méthoxyéthoxy]-aluminate de sodium en solution benzénique.



A titre de troisième variante, on peut faire réagir la 1-arylpipérazine appropriée avec l'oméga-brométhylamine ou l'oméga-bromopropylamine, <sup>sous la forme</sup> de son bromhydrate, au reflux, dans un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple l'éthanol, et en présence d'une base, par exemple le bicarbonate de sodium, et on peut isoler le produit de formule (III) du mélange réactionnel.

(5) Les composés de l'invention dans la formule (I) desquels X représente un substituant halogéno, sont préparés à partir de composés de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, par halogénéation aromatique convenable du noyau, au moyen de techniques bien connues.

(6) Pour préparer des composés de l'invention dans la formule (I) desquels X représente un atome de chlore ou de brome, on procède à une nitrosation du composé de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, de manière que le groupe nitroso soit incorporé dans la position 4 du groupe 3-trifluorométhylphényle, on réduit le groupe nitroso en un groupe amino et on soumet le composé aminé à une diazotation, suivie d'une réaction de Sandmeyer, en utilisant, respectivement, le chlorure ou le bromure cuivreux, pour obtenir le produit final recherché, à substituant chloro ou bromo. La réaction de nitrosation est avantageusement conduite par lente addition d'une solution aqueuse de nitrite de sodium à une solution du composé de départ, sous la forme d'un sel, par exemple le chlorhydrate, dans de l'acide chlorhydrique concentré, sous agitation énergique, la température initiale du mélange étant maintenue basse, par exemple à environ -5°C. Il se forme généralement une suspension épaisse et la substance solide en est séparée par filtration et utilisée directement dans l'étape suivante.

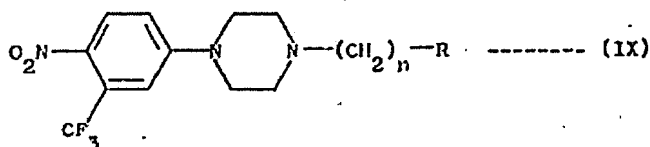
La réduction du composé 4-nitroso-3-trifluorométhylphénylique en composé 4-amino correspondant est avantageusement effectuée par chauffage en présence d'étain et d'acide chlorhydrique dilué, au reflux pendant plusieurs heures, bien que plusieurs autres procédés de réduction soient possibles,

par exemple un procédé utilisant le fer ou le zinc avec l'acide chlorhydrique ou acétique, le chlorure de zinc ou de titane avec l'acide chlorhydrique, et l'hydrogénation en présence de catalyseurs tels que le nickel de Raney, le platine ou  
5 l'oxyde de platine à la température ambiante et à des pressions égales ou légèrement supérieures à la pression atmosphérique. On isole le produit en séparant le sédiment du mélange réactionnel refroidi, en alcalinisant la solution par exemple par addition de solution aqueuse d'hydroxyde de  
10 sodium, et en extrayant le produit dans un solvant organique tel que l'éther diéthylique, et finalement, en évaporant la solution à sec sous vide. On peut effectuer une purification du produit par recristallisation éventuelle, où bien on peut utiliser directement le produit brut dans l'étape sui-  
15 vante. On effectue avantageusement une diazotation en ajoutant lentement une solution aqueuse de nitrite de sodium, par portions, à une solution refroidie du composé aminé dans l'acide chlorhydrique ou sulfurique jusqu'à ce qu'on se soit assuré, par exemple par un test positif au papier indicateur à  
20 l'iodure et à l'amidon, qu'un excès d'acide nitreux est présent. La solution résultante du chlorure, ou respectivement du sulfate de diazonium peut être utilisée ensuite telle quelle dans la réaction subséquente de Sandmeyer.

Pour la préparation du composé chloré par le procédé  
25 de Sandmeyer, on ajoute une solution d'un équivalent de chlorure cuivreux dans l'acide chlorhydrique à une solution de réaction de diazotation refroidie à la glace, la diazotation ayant été effectuée dans ce cas en présence d'acide chlorhydrique. Le complexe peu soluble qui se sépare est décomposé  
30 par chauffage du mélange, avec dégagement d'azote, puis le produit est convenablement isolé par dilution de la solution avec de l'eau, extraction dans un solvant organique convenable, par exemple l'éther diéthylique, évaporation de la solution organique à sec sous vide et purification du ré-  
35 sidu solide par recristallisation. A titre facultatif, on peut préparer un sel désiré d'addition d'acide par des tech-

riques classiques. Le composé bromé peut être préparé par un procédé analogue, mais à partir d'une solution de réaction de diazotation dans l'acide sulfurique et d'une solution de bromure cuivreux dans l'acide bromhydrique.

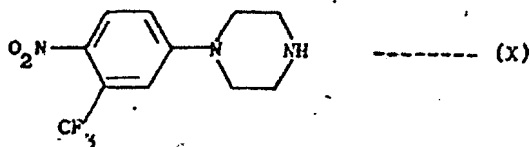
- 5 (7) Les composés de l'invention dans la formule (I) desquels X représente un atome de chlore ou un atome de brome, peuvent aussi être préparés à partir de composés de formule :



- par réduction du groupe nitro en un groupe amino dans  
 10 des conditions analogues à celles qui ont été décrites pour la réduction du groupe nitroso en un groupe amino dans le procédé (6), suivie d'une diazotation et de la réaction de Sandmeyer pour effectuer la transformation du groupe  
 amino en un substituant 4-chloro ou 4-bromo, comme décrit,  
 15 également dans le procédé (6). Le composé de départ de formule (IX) est avantageusement préparé au moyen de l'un des trois procédés suivants :

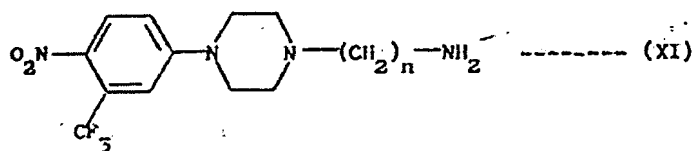
- (a) On effectue la nitration d'un composé de formule (I), dans laquelle X représente un atome d'hydrogène, avec  
 20 un mélange nitrant contenant des acides nitrique et sulfurique concentrés, et le cas échéant, on sépare le composé 4-nitro-3-trifluorométhylphénylique désiré des autres dérivés nitrés, par exemple par cristallisation fractionnée.

- (b) On fait réagir une 1-aryl-pipérazine de formule :



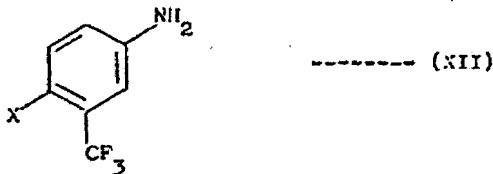
avec un halogénure d'alkyle à substituant omega-R, de formule  $\text{hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{R}$  dans laquelle hal représente l'atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, dans les conditions indiquées ci-dessus pour le procédé (1).

- 5 (c) On soumet une omega-(4-aryl-1-pipérazinyl)-alkylamine de formule :



(préparée par des procédés analogues à ceux qui sont décrits dans le présent mémoire pour la préparation de composés de formule (III)) à l'un quelconque des procédés de préparation  
10 décrits en (2), (3) et (4) pour le composé des-nitro correspondant, de formule (III).

(8) Tous les composés de l'invention peuvent être préparés par réaction d'un dérivé d'aniline de formule :

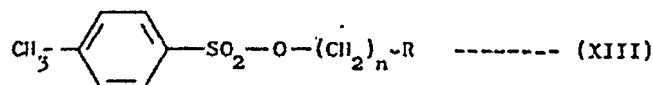


avec un composé de formule  $[Y(CH_2)_2-]_2N-(CH_2)_n-R$ , dans laquelle Y représente un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore, dans un solvant organique convenable inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple le benzène, en présence d'un acide ou d'une base, selon que Y est un groupe hydroxyle ou respectivement un atome d'halogène.

A titre de variante, pour la préparation des composés de l'invention, de formule (I), dans laquelle X représente un atome de chlore ou un atome de brome, on peut utiliser une matière première de formule (XII) dans laquelle X est remplacé par un groupe nitro, et transformer le produit de formule (IX) en produit final désiré au moyen du mode opératoire indiqué dans le procédé (7), et comme décrit de façon plus détaillée dans le procédé (6).

La matière première de formule  $[Y(CH_2)_2-]_2N-(CH_2)_n-R$  est avantageusement préparée par réaction de diéthanamine avec un halogénure d'alkyle à substituant omega-R, de formule  $hal-(CH_2)_n-R$ , dans laquelle hal représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou un atome de brome, dans des conditions analogues à celles qui sont décrites dans le procédé (1) pour la réaction de ce composé avec une 1-arylpipérazine de formule (II). Le produit, qui est un composé de formule  $[OH(CH_2)_2-]_2N-(CH_2)_n-R$ , peut être transformé éventuellement en composé de formule  $[hal(CH_2)_2-]_2N-(CH_2)_n-R$  par des procédés classiques pour la substitution d'un groupe hydroxyle primaire par un atome d'halogène.

(9) A titre de variante, du procédé (1) décrit ci-dessus, on peut remplacer l'halogénure alkylique à substituant omega-R  $hal-(CH_2)_n-R$  par le tosylate de l'alcanol à substituant omega-R de formule :



et on peut faire réagir ce composé avec une 1-arylpipérazine de formule (I) dans des conditions similaires.

La préparation du composé de formule II, dans laquelle X est un atome d'hydrogène, et des composés de formule II, dans laquelle X est un atome d'halogène, que l'on utilise comme matières premières pour les procédés (1) et (9), est décrite dans le brevet britannique N° 948 767 (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 170 926), et respectivement, dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 637 705.

La préparation des composés de l'invention est illustrée par les exemples suivants, dans lesquels toutes les températures sont indiquées en degrés C.

Exemple 1

On ajoute 11,5 g de 1-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine à un mélange de 8,1 g de chlorure de 2-succinimidoéthyle, 7,0 g de carbonate de potassium anhydre et 2,0 g d'iode de potassium dans 50 ml de diméthylformamide anhydre. On chauffe ensuite le mélange à 100° et on le maintient à cette température pendant 24 heures, puis on le refroidit et on le verse dans 250 ml d'eau. On extrait la solution aqueuse avec de l'éther diéthylique (trois fois 100 ml) et on rassemble les phases organiques, on les lave à l'eau et on les évapore sous vide pour obtenir une huile brune qui cristallise ensuite. Par recristallisation dans de l'éther de pétrole (80-100°), on obtient un produit cristallin purifié à partir duquel on peut préparer le chlorhydrate par addition d'une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther à une solution dans l'éther de la base libre, en recueillant par filtration le précipité formé. On recristallise le sel dans un mélange de méthanol et de butanone et on obtient 9,1 g de chlorhydrate de 1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine pure sous la forme de cristaux blancs fondant à 239-241°.

Analyse :

C %            H %            N %

Calculé pour  $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2$ .

HCl :	52,1	5,4	10,7
Trouvé :	51,9	5,5	10,7

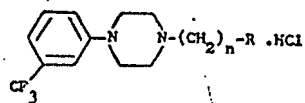
72 31080


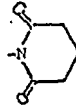
2154449

14

Exemples 2 et 3

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on prépare les composés indiqués sur le tableau suivant, à partir de 1-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine et du chlorure d'omega-  
5 (amido cyclique)-alkyle approprié.



Exemple	R	n	Point de fusion, °C	Analyse, % (valeurs théoriques entre parenthèses)		
				C	H	N
2		3	233-5°	51,1 (51,1)	5,5 5,9	10,0 9,9)
3i		2	195-200°	52,7 (53,0)	5,9 5,7	9,7 10,3)



Exemple 4

On ajoute 2,6 g d'isocyanato-acétate d'éthyle à une solution de 5,5 g de 1-(2-aminoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényle)-pipérazine, dans 50 ml de benzène et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure, on le laisse reposer à la température ambiante pendant environ 16 heures et on l'évapore à sec sous vide. La gomme résiduelle est triturée dans de l'éther de pétrole (40-60°), le solvant est versé par décantation et la matière solide est recristallisée dans une solution aqueuse de méthanol en donnant 7,1 g de 1-[2-(3-{éthoxycarbonylméthyl}-uréido)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine sous la forme de cristaux blancs fondant à 126-128°.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{18}H_{25}F_3N_4O_3$ :	53,7	6,25	13,9
15 Trouvé :	54,0	6,3	14,0

On chauffe le produit de l'opération précédente (5,3 g) au bain d'huile, à une température de 180°C et on le maintient à cette température pendant deux heures. On refroidit la matière solide vitreuse résultante et on la recristallise dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole pour obtenir une substance solide de couleur crème. On obtient le chlorhydrate du produit de la manière usuelle et on recristallise ce sel dans du méthanol pour obtenir 3,3 g de chlorhydrate de 1-[2-(2,4-dioxo-3-imidazolidinyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine fondant à 300-310°.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2$ .			
HCl :	48,9	5,1	14,3
Trouvé :	49,2	5,1	14,1

30 Exemple 5

On ajoute 3,34 g de bromacétate éthylique à un mélange sous agitation de 5,46 g de 1-(2-aminoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine et de 4,04 g de triéthylamine dans 70 ml de benzène, ce qui entraîne la précipitation d'une substance solide blanche. On continue d'agiter à la température ambiante pendant 14,5 heures, après quoi

on ajoute de l'eau, on alcalinise la phase aqueuse par addition de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium et on sépare la phase benzénique de la phase aqueuse. On extrait cette dernière avec du benzène frais et on évapore sous vide les solutions

- 5 benzéniques rassemblées, pour obtenir 7,2 g d'une huile incolore.

On transforme une portion de l'huile en chlorhydrate du produit par des moyens classiques, et on recristallise le chlorhydrate successivement dans un mélange de méthanol et d'isopropanol, dans un mélange de méthanol et de 2-butanone et dans de

- 10 l'éthanol, pour obtenir le dichlorhydrate de 1-[2-(éthoxycarbonylméthyl)aminoéthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine, sous la forme de cristaux blancs fondant à 199-201°.

Analyse : C % H % N %

Calculé pour  $C_{17}H_{24}F_3N_3O_2$ .

- |           |      |     |     |
|-----------|------|-----|-----|
| 15 2HCl : | 47,2 | 6,1 | 9,7 |
| Trouvé :  | 46,6 | 6,4 | 9,7 |

On agite à 60° pendant 6 heures un mélange de la base libre brute de la première opération (5,39 g) et de 1,2 g d'isocyanate méthylique dans 50 ml de diméthylformamide.

- 20 On refroidit ensuite le mélange et on ajoute de l'eau, puis on sépare l'huile partiellement. On ne parvient pas à dissoudre l'huile dans une quantité raisonnable de chloroforme et par conséquent, on évapore le tout sous vide pour obtenir une huile à partir de laquelle on forme le chlorhydrate de la manière
- 25 re usuelle. On recristallise le sel successivement dans de l'acétate éthylique contenant des traces de méthanol et dans un mélange d'isopropanol et de méthanol ; on obtient 1,5 g de chlorhydrate de 1-[2-(2,4-dioxo-3-méthyl-1-imidazolidinyl)éthyl]-4-(3-trifluorométhylphényl)-pipérazine, sous la forme
- 30 d'aiguilles blanches fondant à 231-232°.

Analyse : C % H % N %

Calculé pour  $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2$ .

- |          |       |      |       |
|----------|-------|------|-------|
| HCl :    | 50,31 | 5,22 | 13,8  |
| Trouvé : | 50,37 | 5,37 | 13,62 |
- 35 Exemple 6

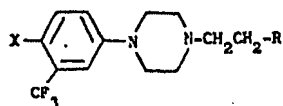
On ajoute 5,0 g de 1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-

- pipérazine à un mélange de 3,9 g de chlorure de 2-succinimido-éthyle, 2,65 g de carbonate de potassium anhydre et 0,75 g d'iodure de potassium, dans 50 ml de diméthylformamide anhydre, et on chauffe le mélange à 100°C en le maintenant à cette
- 5 température pendant 19 heures. On refroidit ensuite la solution, on la verse dans 250 ml d'eau et on extrait la solution aqueuse avec trois fois 100 ml d'éther diéthylique, en rassemblant ensuite les phases organiques qu'on lave avec de l'eau et qu'on évapore sous vide pour obtenir une huile
- 10 qu'on cristallise ensuite. Par recristallisation dans de l'éther de pétrole (80-100°), on obtient des cristaux de couleur jaune pâle à partir desquels on prépare le chlorhydrate par addition d'une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther à une solution dans l'éther de la base libre, en recueillant par
- 15 filtration le précipité formé. On recristallise le sel dans un mélange de méthanol et de 2-butanone et on obtient 1,8 g de chlorhydrate de 1-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-4-(2-succinimidoéthyl)pipérazine fondant à 256-257°.

<u>Analyse :</u>		C %	H %	N %
20	Calculé pour $C_{17}H_{19}ClF_3N_3O_2$ .			
	HCl :	47,9	4,7	9,8
	Trouvé :	48,1	4,7	9,7

Exemples 7 et 8

- En suivant le mode opératoire décrit dans l'exemple 1,
- 25 on prépare les composés indiqués sur le tableau suivant à partir de 1-(4-halogéno-3-trifluorométhylphényl)pipérazine et du chlorure d'ω-(amidocyclique)-alkyle approprié.



Exemple	X	R	Point de fusion, °C, et forme base libre ou sel	Analyse, %, (valeurs théoriques entre parenthèses)		
				C	H	N
7	Cl		227-8° (dichlorhydrate)	42,5 (42,75)	4,6 4,64	12,0 11,7)
8	Br		122-3° (base libre)	47,02 (47,00)	4,39 4,37	10,14 9,67)

Exemple 9

On ajoute goutte à goutte une solution de 1,75 g de brome dans 15 ml de solution aqueuse à 50 % d'acide acétique, à une solution sous agitation de 2,73 g de 1-(2-aminoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine dans 50 ml de solution aqueuse à 50 % d'acide acétique, à la température ambiante. Cinq minutes après la fin de l'addition de brome, la solution est devenue incolore et a perdu sa couleur rouge initiale. On continue d'agiter à la température ambiante pendant encore une demi-heure, puis on laisse reposer la solution pendant une semaine.

On évapore ensuite la solution sous vide pour chasser le solvant, et on alcalinise le produit brut par addition d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium, en extrayant le tout plusieurs fois avec de l'éther diéthylique. On rassemble les phases d'extraction à l'éther, on les sèche sur du sulfate anhydre de sodium et on les évapore sous vide pour obtenir environ 3,5 g d'une huile.

En opérant de façon classique, on prépare le chlorhydrate du produit à partir de l'huile, et on le recristallise dans du méthanol pour obtenir 2,0 g de 1-(2-aminoéthyl)-4-(4-bromo-3-trifluorométhylphényl)pipérazine fondant à 226-228° en se décomposant.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
25 Calculé pour $C_{13}H_{17}BrF_3N_3 \cdot 3HCl$ :	33,83	4,37	9,10
Trouvé :	34,02	4,52	9,00

On chauffe au bain d'huile à 190°, un mélange de l'amine obtenue comme produit dans l'étape précédente (3,3 g, base libre, isolée du chlorhydrate par alcalinisation) et 0,94 g d'anhydride succinique, puis on laisse refroidir le mélange à la température ambiante. Pendant le chauffage, on observe un dégagement de gaz et le mélange réactionnel huileux prend une teinte foncée. On cristallise immédiatement le produit brut dans de l'éthanol absolu et on obtient deux récoltes (0,9 et 0,4 g) d'un produit cristallin fondant

à 123-123,5° dans le cas de la première récolte.

On observe un point de fusion mixte de 123,5-124° pour le mélange de ce produit (1ère récolte) avec le produit de l'exemple 8, et une comparaison des spectres infrarouges permet d'établir son identité avec le produit de l'exemple 8 .

On a constaté que les composés de l'invention sont de puissants agents anorectiques qui offrent des avantages par rapport à ceux que l'on utilise couramment.

Ceci a été mis en évidence dans des tests dans lesquels on a mesuré leur effet anorectique chez des rats. Dans l'un de ces tests, on compare l'appétit pour des pommes de terre épluchées d'un groupe de rats à jeun depuis 18 heures, avant l'administration par voie orale de 10 mg/kg du composé d'essai (sous la forme de la base libre) puis on les laisse accéder librement aux pommes de terre, une demi-heure plus tard, mesurée après des périodes de deux heures et de cinq heures à partir du moment de la présentation de leur régime, comparativement à l'appétit d'un second groupe de rats témoins qui ont été soumis aux mêmes restrictions de régime, mais auxquels on n'a administré que le véhicule du composé d'essai, habituellement de l'eau distillée. Le premier groupe de rats absorbe une quantité considérablement réduite de pommes de terre, comparativement au second groupe ou groupe témoin au bout de deux heures, et rien n'est changé à cette situation pendant les trois dernières heures. Le résultat obtenu au bout de deux heures démontre l'existence de l'activité anorectique du composé d'essai particulier administré, tandis que le résultat obtenu au bout de 5 heures démontre sa durée d'activité. Dans un second essai similaire, on administre diverses doses pour calculer celle qui provoque la réduction de l'absorption de nourriture de 50 % comparativement à l'absorption de nourriture des témoins au bout de deux heures ( $DE_{50}$ , 2 heures) et celle qui produit cet effet au bout de 5 heures ( $DE_{50}$ , 5 heures). Une comparaison entre les valeurs de  $DE_{50}$  obtenues au bout de 2 heures et au bout de

5 heures, comme dans le premier essai décrit ci-dessus, donne une indication de la durée d'action du composé d'essai.

- Pour démontrer l'absence de stimulation du système nerveux central ou sa sédation, on administre le composé d'essai à des rats par voie orale deux heures après les avoir placés individuellement dans des compartiments d'un enregistreur d'activité et on mesure leur activité locomotrice en comptant au moyen d'un dispositif électronique les interruptions de deux pinceaux lumineux passant entre des sources et des cellules photovoltaïques près du fond de chaque compartiment, pendant une période de 10 minutes. On compare le résultat moyen obtenu pour 12 animaux avec celui que l'on obtient pour des animaux témoins dans la même période de temps. On fait varier les doses de manière à calculer celle qui est nécessaire pour augmenter ou réduire de 50 % l'activité locomotrice, comparativement à la valeur obtenue lorsqu'on utilise des animaux témoins ( $DE_{50}$ , 2 heures). Les valeurs de dose  $DE_{50}$  (2 heures) pour l'anorexie et l'activité locomotrice sont ensuite comparées, un rapport  $\frac{DE_{50} \text{ activité locomotrice (2 heures)}}{DE_{50} \text{ anorexie (2 heures)}}$  supérieur à 12 étant choisi pour indiquer un effet anorectique sélectif non associé avec tout effet d'excitation ou de dépression du système nerveux central du composé d'essai. Les rats présentent une faible accoutumance aux composés administrés au taux de 10 mg/kg/jour en une période de plusieurs semaines, du fait que l'activité anorectique est maintenue à un taux élevé pendant toute cette période, après une légère diminution seulement, pendant la première semaine de traitement.

Les résultats de cet essai ont démontré que des composés de formule (I), dans laquelle  $n$  est égal à 2, et les composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupe succinimido, constituent les classes de composés les plus avantageuses.

- Les composés de l'invention réunissant ces deux particularités dans la formule (I), sont particulièrement avantageux. Parmi les meilleurs composés de l'invention, on indique la 1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine et la

1-(2-succinimido-éthyl)-4-(4-chloro-3-trifluorométhylphényl)-pipérazine, c'est-à-dire les composés des exemples 1 et respectivement 6.

- 5 Les composés de l'invention peuvent être administrés seuls, mais on les administre en général en mélange avec un véhicule ou diluant non toxique, choisi compte tenu de la voie désirée d'administration et compatible avec la pratique pharmaceutique normale. Par exemple, on peut les administrer par voie orale sous la forme de comprimés contenant des excipients
- 10 tels que l'amidon ou le lactose, ou en capsules, soit seuls soit en mélange avec des excipients, ou encore sous la forme d'élixirs ou de suspensions contenant des substances aromatiques ou des colorants. On peut les injecter par voie parentérale, par exemple par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Pour l'ad-
- 14 ministration parentérale, on les utilise de la meilleure façon sous la forme d'une solution aqueuse stérile qui peut contenir d'autres corps dissous, par exemple des quantités suffisantes de sels ou de glucose pour rendre la solution isotonique.
- 20 Pour l'administration à un être humain, en vue de combattre une tendance à l'obésité par réduction de l'appétit on prévoit des doses orales des composés de l'invention qui se situent dans la gamme de 0,01 à 10 mg/kg/jour, plus vraisemblablement dans la gamme de 0,1 à 1, administrées en une
- 25 seule dose ou en doses divisées. Ainsi, pour des sujets adultes pesant 50 à 80 kg, des comprimés ou capsules individuels, à administrer une fois par jour, ou jusqu'à quatre fois par jour, pourraient contenir 1 à 200 mg, notamment 5 à 80 mg de constituant actif dans un véhicule ou support convenable.
- 30 En tout cas, le médecin peut déterminer la dose réelle qui convient le mieux pour un individu et il peut la faire varier avec l'âge, le poids et les réactions du patient.

L'exemple suivant illustre des formes posologiques en capsules des composés conformes à l'invention.

35 Exemple 10

On transforme le produit de l'exemple 1, à savoir le



chlorhydrate de 1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine, en base libre et on effectue ensuite la formulation de capsules de ce composé en utilisant les constituants suivants :

	<u>mg/capsule</u>
5 <u>Capsule (A)</u>	
1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (base libre, constituant actif)	5
Amidon de maïs	110
10 Lactose	225
Lubrifiant (9 parties de stéarate de magnésium pour une partie de laurylsulfate de sodium)	8
15 Poids total des constituants	348
<u>Capsule (B)</u>	
1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (base libre, constituant actif)	20
20 Amidon de maïs	110
Lactose	250
Lubrifiant (mélange à 9:1 de stéarate de magnésium et de laurylsulfate de sodium)	8
25 Poids total des constituants	388
<u>Capsule (C)</u>	
1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphényl)pipérazine (base libre, constituant actif)	40
30 Amidon de maïs	100
Lactose	200
Lubrifiant (mélange à 9:1 de stéarate de magnésium et de laurylsulfate de sodium)	8
Poids total des constituants	348
35 Dans chaque cas, le constituant actif est mélangé avec	

l'amidon de maïs, le lactose et la moitié du lubrifiant (qui a été criblé sur un tamis de 0,250 mm d'ouverture de maille) et le mélange est comprimé en granules traversant un tamis de 0,59 mm d'ouverture de maille.

- 5 Le reste du lubrifiant est ensuite incorporé et le mélange est chargé dans des capsules de gélatine dure de dimensions convenables.

- L'évaluation des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention a été basée principalement sur des résultats obtenus dans des tests effectués avec les composés suivants, qui sont des exemples typiques de l'invention. Dans le cas de chaque composé expérimenté, le tableau suivant indique le pourcentage de réduction de l'absorption de nourriture par des rats auxquels on administre 10 mg/kg du composé, comparativement à un groupe témoin, au bout de deux heures et au bout de 5 heures, comme décrit ci-dessus. Dans le cas des composés les plus actifs, les doses requises pour produire une réduction de 50 % de l'absorption de nourriture sont également indiquées.

20 Activité anorectique

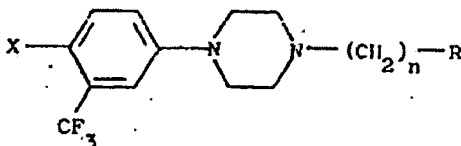
Composé de l'exemple :	10 mg/kg		DE <sub>50</sub> (mg/kg)	
	% au bout de 2 heures	% au bout de 5 heures	Au bout de deux heures	Au bout de cinq heures
25 1	85	80	2,2	2,6
2	60	14	-	-
3	70	44	-	-
4	98	73	3,6	4,9
30 5	57	34	-	-
6	100	100	0,9	1,7
7	65	80	3,6	3,2
8 et 9	90	95	4,5	3,3

- Aucun des composés expérimentés n'entraîne de réactions aiguës manifestes à ces taux de dose et les deux composés les plus actifs, à savoir ceux des exemples 1 et 6,

ont. des rapports de  $DE_{50}$  pour l'augmentation d'activité locomotrice à  $DE_{50}$  pour l'activité anorectique de 22 et respectivement 127, ce qui démontre l'effet anorectique très sélectif non associé avec une excitation du système nerveux central.

REVENDICATIONS

1. Composés caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule :



(dans laquelle R représente un groupe succinimido, glutarimido,  
 5 2,4-dioxo-1-(ou 3)-imidazolidinyle ou 2,4-dioxo-1(ou 3)-hexa-  
 hydropyrimidinyle, ces deux derniers groupes étant éventuelle-  
 ment substitués sur l'atome d'azote de la fonction imino avec  
 un groupe méthyle ou un groupe éthyle ; X représente un  
 atome d'hydrogène de fluor, de chlore ou de brome et n est  
 10 égal à 2 ou 3), ces composés se présentant également sous  
 la forme de leurs sels d'addition d'acides non toxiques.

2. Composés suivant la revendication 1, caractérisés  
 par le fait que X représente un atome d'hydrogène.

3. Composés suivant la revendication 1, caractérisés  
 15 par le fait que X représente un atome de fluor, de chlore ou  
 de brome.

4. Composés suivant l'une quelconque des revendica-  
 tions précédentes, caractérisés par le fait que n est égal à 2.

5. Composés suivant l'une quelconque des revendica-  
 20 tions précédentes, caractérisés par le fait que R représente  
 un groupe succinimido.

6. La 1-(2-succinimidoéthyl)-4-(3-trifluorométhylphé-  
 nyl)pipérazine et ses sels d'addition d'acides non toxiques.

7. La 1-(2-succinimidoéthyl)-4-(4-chloro-3-  
 25 trifluorométhylphényl)pipérazine et ses sels d'addition  
 d'acides non toxiques.

8. Composition caractérisée par le fait qu'elle  
 contient un composé suivant l'une quelconque des revendications

précédentes, en mélange avec un véhicule ou diluant non toxique.

9. Comprimé ou capsule, caractérisé par le fait qu'il contient 5 à 80 mg d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, en mélange avec un véhicule non toxique.
- 5

10. Médicament, intéressant notamment pour réduire l'appétit chez un être humain, et pour combattre toute tendance à l'obésité, caractérisé par le fait qu'il contient une quantité efficace d'un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7.
- 10